

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

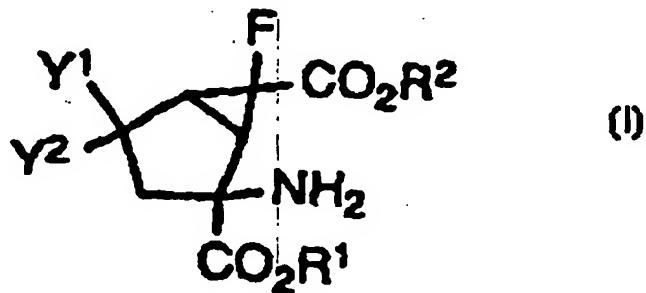


BC

(51) 国際特許分類6 C07C 229/50, C07D 339/06, A61K 31/195, 31/38		A1	(11) 国際公開番号 WO00/12464
			(43) 国際公開日 2000年3月9日(09.03.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03984			(74) 代理人 弁理士 志賀正武, 外(SHIGA, Masatake et al.) 〒169-8925 東京都新宿区高田馬場三丁目23番3号 ORビル Tokyo, (JP)
(22) 国際出願日 1999年7月26日(26.07.99)			
(30) 优先権データ 特願平10/246343 特願平11/82607	1998年8月31日(31.08.98) 1999年3月25日(25.03.99)	JP JP	(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)			添付公開書類 国際調査報告書
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 中里篤郎(NAKAZATO, Atsuro)[JP/JP] 熊谷利仁(KUMAGAI, Toshihito)[JP/JP] 坂上一成(SAKAGAMI, Kazunari)[JP/JP] 畠沢一智(TOMISAWA, Kazuyuki)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)			

(54) Title: 6-FLUOROBICYCLO[3.1.0]HEXANE DERIVATIVES

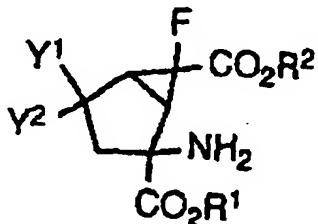
(54) 発明の名称 6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体



(57) Abstract

Fluorobicyclo[3.1.0]hexane derivatives represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same wherein R¹ and R² represent each hydrogen, alkyl, cycloalkyl, etc.; and Y¹ and Y² represent each hydrogen, alkylthio, cycloalkylthio, alkoxy, etc., or one of Y¹ and Y² represents hydrogen and the other represents hydroxy, alkoxy, cycloalkoxy, etc., or Y¹ and Y² together represent oxygen or -X(CH₂)_n-X- (wherein X represents oxygen or sulfur; and n is 2 or 3). These compounds are useful as drugs, in particular, group 2 metabotropic glutamate receptor agonists, in treating and preventing psychiatric disorders such as schizophrenia, anxiety, depression and bipolar disturbance, and neurologic diseases such as drug addiction, cognition disorder, Alzheimer's disease, Huntington's disease, Parkinson's disease, movement disorder, in association with muscular rigidity, brain ischemia, brain insufficiency, spinal cord lesion and head disorder.

本発明は、式



[式中、R¹及びR²は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基等を示し、Y¹及びY²は水素原子、アルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルコキシ基等を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、アルコキシ基、シクロアルコキシ基等を示すか、又は一緒になって酸素原子若しくは-X(CH₂)_n-X-基（Xは酸素原子又は硫黄原子：nは2又は3）を示す。]で表されるフルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を提供するものである。

本発明の化合物は、医薬、特にグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬として有用であり、精神分裂病、不安、うつ病、二極性障害等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AL アルバニア	EE エストニア	LC セントルシア	SD スーダン
AM アルメニア	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AT オーストリア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AU オーストラリア	FR フランス	LR リベリア	SI スロヴェニア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LS レソト	SK スロ伐キア
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 天国	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BB バルバドス	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BE ベルギー	GE グルジア	LV ラトヴィア	SZ スウェーデン
BF ブルガリア・ファソ	GH ガーナ	MA モロ哥	TD チャード
BG ブルガリア	GM ガンビア	MC モナコ	TG トーゴー
BJ ベナン	CN ギニア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BR ブラジル	GW ギニア・ビサオ	MG マダガスカル	TZ タンザニア
BY ベラルーシ	GR ギリシャ	MK マクドニア旧ユーゴスラヴィア	TM トルクメニスタン
CA カナダ	HR クロアチア	共和国	TR トルコ
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	ML マリ	TT トリニダッド・トバゴ
CG コンゴー	ID インドネシア	MN モンゴル	UA ウクライナ
CH スイス	IE アイルランド	MR モーリタニア	UG ウガンダ
CI コートジボアール	IL イスラエル	MW マラウイ	US 米国
CM カメルーン	IN インド	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジエール	VN ヴィエトナム
CR コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	YU ユーノースラビア
CU キューバ	JP 日本	NO ノルウェー	ZA 南アフリカ共和国
CY キプロス	KE ケニア	PL ポーランド	ZW ジンバブエ
CZ チェコ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
DE ドイツ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DK デンマーク	KR 韓国		

明細書

6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体

技術分野

本発明は、医薬として有用な6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体に関し、更に詳しくは、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、更に薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有用な新規2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体に関する。

背景技術

近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明かとなった。現在、グルタミン酸受容体は、受容体がイオンチャネル型構造を持つ「イオノトロピック型」、及び、受容体がG-タンパク質と共に役している「メタボトロピック型」の2つに大きく分類されている。更に、イオノトロピック受容体は薬理学的にN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)、 α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート(AMPA)及びカイネートの3種類に分類され(Science, 258, 597-603, 1992)、メタボトロピック受容体はタイプ1～タイプ8の8種類に分類されている(J.Neurosci., 13, 1372-1378, 1993; Neuropharmacol., 34, 1-26, 1995)。

また、メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理学的には3つのグループに分類される。この中で、グループ2(mGluR2/mGluR3)は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸(cAMP)のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する(Trends Pharmacol. Sci., 14, 13(1993))ことから、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する化合物は、

急性及び慢性の精神医学的疾患及び神経学的疾患の治療又は予防に有効なはずである。そして、グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する物質としては、特開平8-188561号公報に $(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-$ アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸が、また、EP 878, 463号公報に $(1S^*,2S^*,5R^*,6R^*)-2-$ アミノ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、 $(1S^*,2S^*,4S^*,5R^*,6R^*)-2-$ アミノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸及び $(1S^*,2R^*,4S^*,5S^*,6S^*)-2-$ アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸が開示されている。

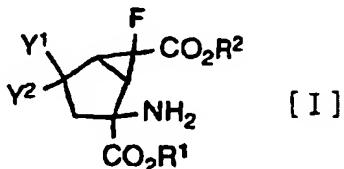
ところで、フッ素原子は強い電子吸引性と高い脂溶性を付与する傾向を有しており、フッ素原子の導入された化合物は物性を大きく変える。このため、フッ素原子の導入は化合物の吸收性、代謝的安定性及び薬理作用に大きく影響を及ぼす可能性がある。しかし、フッ素原子の導入は決して容易なことではない。実際に、特開平8-188561号公報において、 $(+)-(1S,2S,5R,6S)-2-$ アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸へのフッ素原子の導入は全く検討されていない。更に、EP 878, 463号公報に開示される $(1S^*,2R^*,4S^*,5S^*,6S^*)-2-$ アミノ-4-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸は、 $(1S^*,2S^*,4S^*,5R^*,6R^*)-2-$ アミノ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の水酸基を通常用いるフッ素化試薬を用いて単にフッ素原子で置換したにすぎない。

発明の開示

本発明の目的は、上記した背景技術の現状に鑑み、例えば、精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、特に経口投与でグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用することのできる薬物を提供することにある。

本発明者らは、 $(+)-(1S,2S,5R,6S)-2\text{-アミノビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサン}-2,6\text{-ジカルボン酸}$ 、 $(1S^*,2S^*,5R^*,6R^*)-2\text{-アミノ}-4\text{-オキソビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサン}-2,6\text{-ジカルボン酸}$ 及び $(1S^*,2S^*,4S^*,5R^*,6R^*)-2\text{-アミノ}-4\text{-ヒドロキシビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサン}-2,6\text{-ジカルボン酸}$ の6位にフッ素原子を導入した $2\text{-アミノ}-6\text{-フルオロビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサン}-2,6\text{-ジカルボン酸誘導体}$ について鋭意検討した結果、グループ2メタボトロビックグルタミン酸受容体に経口投与で影響を及ぼすことのできる新規 $2\text{-アミノ}-6\text{-フルオロビシクロ}[3.1.0]\text{ヘキサン}-2,6\text{-ジカルボン酸誘導体}$ を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、式[I]



[式中、R'及びR²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基を示し、Y'及びY²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、又はY'及びY²は一緒になって酸素原子若しくは-X(CH₂)_nX-基(Xは酸素原子又は硫黄原子:nは2又は3)を示す。]で表される6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

本発明において、C₁₋₁₀アルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ベンチル基、イソベンチル基、1-エチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-エチルブチル基、ヘプチル基、イソヘプチル

基、オクチル基、ノニル基、デシル基などである。C₃₋₈シクロアルキル基とは、例えばシクロプロビル基、シクロブチル基、シクロベンチル基、シクロヘキシル基などである。C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基とは、例えばシクロプロビルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロベンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などである。C₁₋₁₀アルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、t-ブチルチオ基、ベンチルチオ基、イソベンチルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、イソヘキシルチオ基、1-エチルブチルチオ基、ヘプチルチオ基、イソヘプチルチオ基、オクチルチオ基、ノニルチオ基、デシルチオ基などである。C₃₋₈シクロアルキルチオ基とは、例えばシクロプロビルチオ基、シクロブチルチオ基、シクロベンチルチオ基、シクロヘキシルチオ基などである。C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基とは、例えばシクロプロビルメチルチオ基、シクロブチルメチルチオ基、シクロベンチルメチルチオ基、シクロヘキシルメチルチオ基などである。C₁₋₅アルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、ペントキシ基、イソペントキシ基、1-エチルプロポキシ基などである。C₃₋₈シクロアルコキシ基とは、例えばシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペントキシ基などである。C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基とは、例えばシクロプロビルメトキシ基、シクロブチルメトキシ基、シクロプロビルエトキシ基などである。

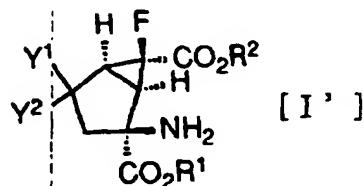
また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタノスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などを挙げることができる。なお、本発明化合物は、各種の溶媒和物として存在し得るが、医薬としての適応性の面からは水和物が好ましい。

式[I]で示される化合物の中でY'及びY'が共に水素原子、一緒になって酸素

原子若しくは $-X(CH_2)_nX-$ 基 (Xは酸素原子又は硫黄原子: nは2又は3)を示すか、又は共に同一のC₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基若しくはC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示す場合、1、2、5及び6位に不斉炭素原子が存在する。したがって、この場合の本発明化合物は、光学活性体、そのエナンチオマー又はそのラセミ体として存在できる。

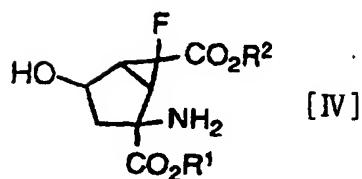
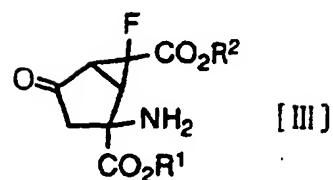
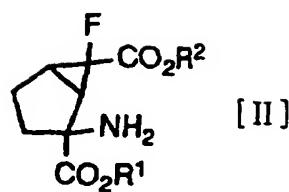
更に、Y¹及びY²が異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基若しくはC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、又はY¹及びY²の一方が水素原子を示し他方が水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基若しくはC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示す場合、1、2、4、5及び6位に不斉炭素原子が存在する。したがって、この場合の本発明化合物は光学活性体、そのエナンチオマー、そのラセミ体、又は4位のY¹とY²に基づくジアステレオマー混合物として存在できる。

式[I]に示す化合物は、式[I']で示される下記の相対立体配置を有することが好ましい。

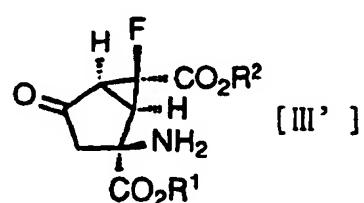
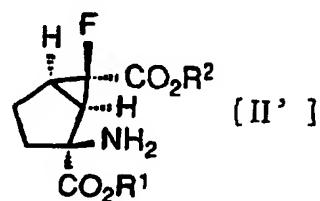


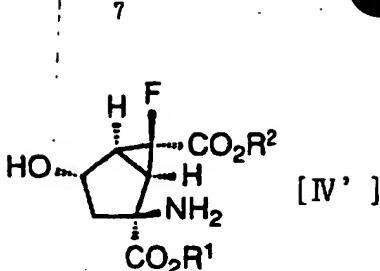
式[I']において特に好ましい化合物としては、具体的には、(+)又は(-)-(1R*, 2S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-置換ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸が挙げられる。

式[I]に示す化合物において好ましい別のY¹及びY²の組合せは、共に水素原子、一緒になって酸素原子、又は一方が水素原子で他方が水酸基である場合であり、それぞれ、下記の式[II]、[III]及び[IV]で示すことができる。



なお、式[II]、[III]及び[IV]に示す化合物は、それぞれ、式[II']、[III']及び[IV']で示される下記の相対立体配置を有することが更に好ましい。



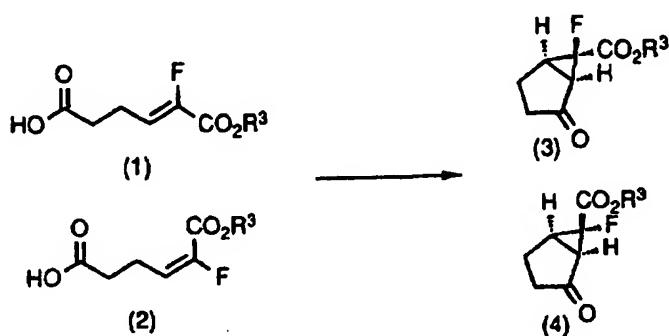


式 [II']、[III'] 及び [IV'] において特に好ましい化合物としては、それぞれ、光学活性体である、(-) - (1R*, 2S*, 5R*, 6R*) - 2-アミノ-6-フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、(+)- (1R*, 2S*, 5S*, 6S*) - 2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、及び、(+) 又は (-) - (1R*, 2S*, 4S*, 5S*, 6S*) - 2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸が挙げられる。

式 [I]、[II]、[III] 及び [IV] (式 [I']、[II']、[III'] 及び [IV'] の場合を含む) において R' と R'' の片方又は両方が水素原子以外を示す場合、すなわちエステル体はグループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル体は生体内で加水分解され、グループ 2 メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼすカルボン酸に変化する。このように、本発明化合物に含まれるエステル体はプロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

式 [I] の化合物は、以下に示す反応に従って製造することができる。以下の反応式中、R'、R''、Y'、Y'' は前記と同様であり、R''' 及び R'''' はそれぞれ水素原子を除く R' と R'' を示す。X' は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示す。Y''' 及び Y'''' は一緒になって -X(CH₂)_nX- 基 (X は酸素原子又は硫黄原子: n は 2 又は 3 を示す) を示すか、或いは、同一又は異なって C₁₋₁₀ アルキルチオ基、C₃₋₈ シクロアルキルチオ基、C₃₋₈ シクロアルキル C₁₋₅ アルキルチオ基、C₁₋₅ アルコキシ基、C₃₋₈ シクロアルコキシ基又は C₃₋₈ シクロアルキル C₁₋₅ アルコキシ基を示す。Ar はフェニル基、4-クロロフェニル基、4-メトキシフェニル基

等のアリール基を示す。Z¹は一般的な水酸基の保護基を示し、Z²は一般的な水酸基の保護基又は水素原子を示し、Z³は一般的なアミノ基の保護基を示す。水酸基及びアミノ基の一般的保護基については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著に詳細に記載されており、この文献の開示は本明細書に組み込まれる。



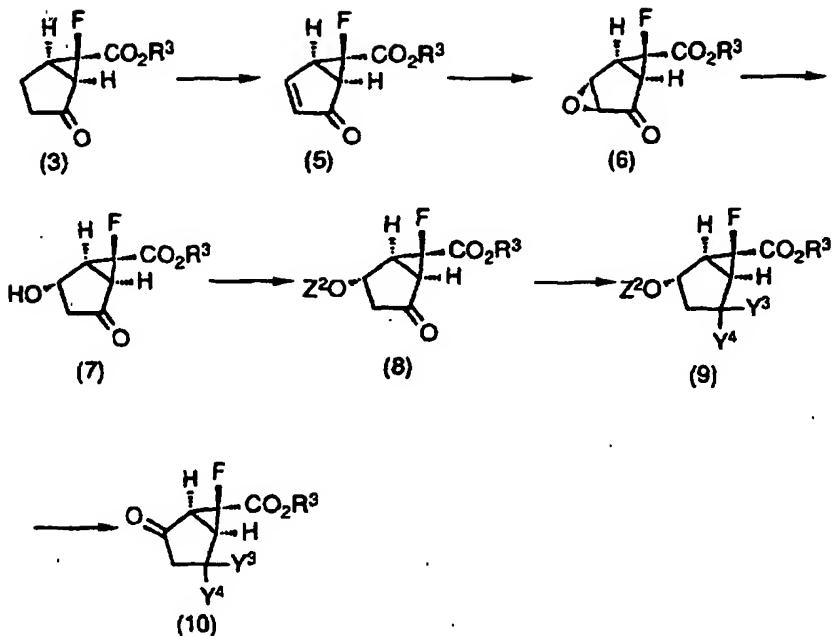
まず、上記反応式に示されるように、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は両者の混合物のカルボン酸部位を活性体とし、ジアゾメタンと反応させた後、金属触媒の存在下、不活性溶媒中にて反応させることによってラセミのケトン体(3)、ラセミのケトン体(4)又は両者のジアステレオマー混合物を得ることができる。

ここで、カルボン酸部位の活性体とは、酸ハライド又は混合酸無水物を示す。酸ハライドは、例えばチオニルクロライド、オキザリルクロライド、四塩化炭素ートリフェニルホスフィン等の、カルボン酸の水酸基の一般的なハロゲン化試薬をフルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は両者の混合物に反応させることによって得ることができる。混合酸無水物は、例えばクロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸エチル等のハロ炭酸エステル、又は例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の有機酸無水物を、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類又は例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類の存在下又は非存

在下、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は両者の混合物に反応させることによって得ることができる。

また、金属触媒としては、例えばヨウ化銅(I)、硫酸銅(II)、酢酸銅(II)、ビス(アセチルアセトナート)銅(II)、ビス(N-t-ブチルサリチラルジイミダート)銅(II)などの銅試薬、例えば酢酸ロジウム(II)、トリフルオロ酢酸ロジウム(II)などのロジウム試薬、例えば酢酸バラジウム(II)、ビス(ベンゾニトリル)ジクロロバラジウム(II)などのバラジウム試薬等を使用することができる。不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、例えばトルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、例えば塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられる。

ラセミのケトン体(3)又はラセミのケトン体(4)は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて直接光学分割することができる。更に、ラセミのケトン体(3)又はラセミのケトン体(4)のエステル部位を通常の加水分解条件にてカルボン酸に導いた後、例えば(+)-1-フェニルエチルアミン、(+)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)-2-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアビエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩とすることによっても光学分割することができる。更に、例えば(+)-1-フェニルエチルアミン、(+)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)-2-アラニノールなどの1級又は2級の光学活性アミン類と、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として分割することも可能である。



上記反応式に示されるように、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体として存在するケトン体(3)は、例えば塩基の存在下シリル化剤と反応させてシリルエノールエーテル体とした後、例えば酢酸バラジウム(II)と反応させることによって、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体であるエノン体(5)に導くことができる。エノン体(5)は、例えば *t*-ブチルヒドロペルオキシド、*m*-クロロ過安息香酸等の過酸化物と反応させてエポキシ体(6)とした後、例えばチオール類の存在下ジフェニルジセレニド (J. Org. Chem. 59, 5179-5183(1994)) にて還元し、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体であるケトーアルコール体(7)に導くことができる。

ここで、塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、例えばリチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス(トリメチルシリル)アミド等のアミド塩基類、例えば水素化ナトリウム等の無機塩基類等を使用することができる。シリル化剤としては、例えば塩化トリメチルシラン、ヨウ化トリメチルシラン、塩化 *t*-ブチルジメチルシラン等のシラン化合物を使用することができる。反応溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の不活性溶媒が挙げられる。

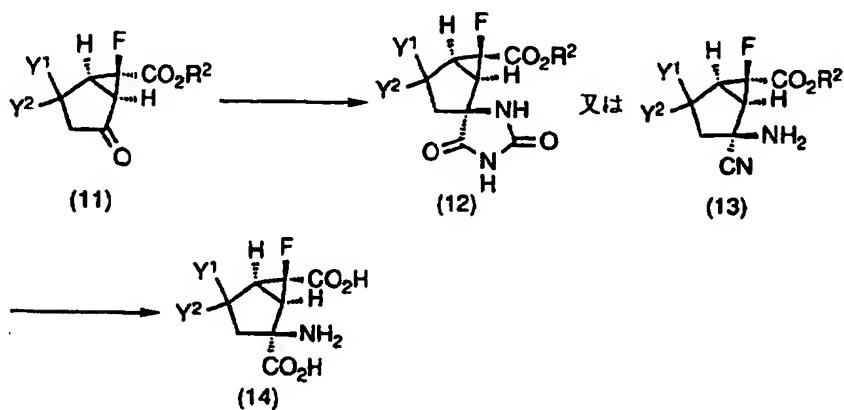
光学活性体、エナンチオマー若しくはラセミ体であるケトーアルコール体(7)

は、そのまま、あるいは必要に応じてケトーアルコール体(7)の水酸基を一般的な水酸基の保護基で保護して光学活性体、エナンチオマー若しくはラセミ体のケトン体(ケトーアルコール体(7)及びその水酸基保護タイプを併せて式(8)で示す)とした後に、例えば三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体等のルイス酸の存在下、例えばアルコール又はチオールと反応させて化合物(9)とすることができる。その後、Z²が一般的な水酸基の保護基の場合は脱保護することによって、Z²が水素原子である光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体のケタール又はチオケタール体(9)に導くことができる。Z²が水素原子であるケタール又はチオケタール体(9)は、水酸基の酸化により光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体である化合物(10)に導かれる。

ここで水酸基の保護及び脱保護、並びにカルボニル基のケタール化及びチオケタール化については、PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. G REENE and PETER G. M. WUTS著に記載の方法を用いることができる。また、酸化とは、例えばJones酸化やCollins酸化などに代表されるクロム系酸化剤、例えば過マンガン酸カリウム、ニ酸化マンガン等のマンガン系酸化剤、例えばオキザリルクロライド、無水酢酸、五酸化ニリン、スルファートリオキサイドーピリジン、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)等を活性化剤として用いるジメチルスルホキシド系酸化剤、例えば硝酸ニアンモニウムセリウム、硫酸セリウム等のセリウム系酸化剤、例えば過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム、酸化ルテニウム等のルテニウム系酸化剤、Dess-Martin試薬等(OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, 1990, MILOS HUDLICKY著 参照)による酸化、或いは、例えばバラジウム、白金等を触媒として用いる酸素酸化を挙げることができ、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、例えばトルエン、ベンゼンなどの炭化水素類、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、例えばアセトン、エチルメチルケトンなどのケトン系溶媒、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸、ピリジン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中で行うことができる。

ラセミ体の(5)、(6)、(7)、(8)、(9)又は(10)は、例えばセルロースカ

ルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて直接光学分割することができる。また、ラセミ体の(5)、(6)、(7)、(8)、(9)又は(10)のエステル部位を一般的な塩基性条件下又は酸性条件下のエステル加水分解条件により加水分解してカルボン酸とした後、例えば(+)-又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)-又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)-又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアビエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩にすることによっても光学分割することができる。更に、例えば(+)-又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)-又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)-又は(-)-アラニノールなどの1級又は2級の光学活性アミン類と、例えばジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として光学分割することも可能である。

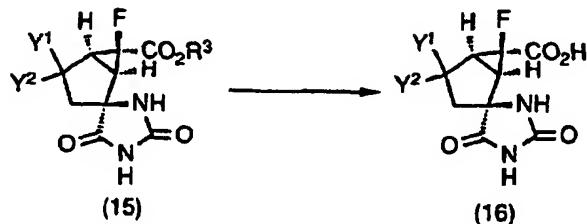


化合物(3)、(7)及び(10)を含むケトン体(11)は本発明化合物の合成のための中間体として有用である。すなわち、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体のケトン体(11)は、ストレッカーアミノ酸合成(Strecker Amino Acid Synthesis)(Ann., 75, 27(1850); 91, 349(1850))、ブッヘラーベルグス反応(Bucherer-Bergs Reaction)(J. Prakt. Chem., 140, 69(1934))又はこれらの変法によって、ヒダントイン誘導体(12)又はアミノシアニド誘導体(13)とすることができる。

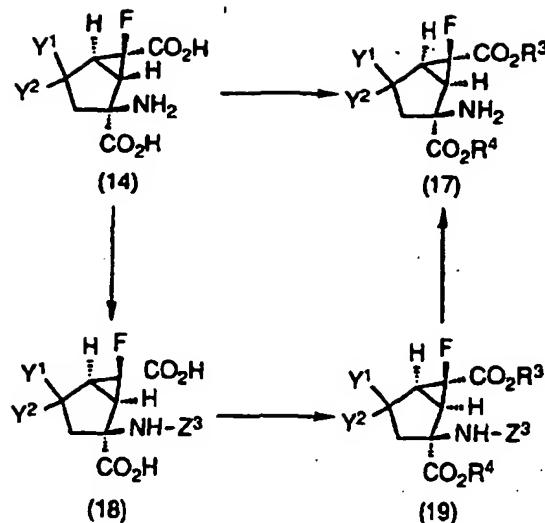
ヒダントイン誘導体(12)及びアミノシアニド誘導体(13)は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化バリウム等を用いた塩基性条件下での加水分解によって、本発明化合物である、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体としての4-置換-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸(14)に導くことができる。

すなわち、例えば、ヒダントイン誘導体(12)又はアミノシアニド誘導体(13)のY¹とY²が-S(CH₂)_nS-基を示すか、同一又は異なってC₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基を示す場合は、化合物(12)又は(13)に対して水酸化ナトリウム、水酸化バリウム等を用いた塩基性条件での加水分解を施すことによって、本発明化合物(14)の一つである、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4,4-ジアルキルチオビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸に導くことができる。一方、ヒダントイン誘導体(12)及びアミノシアニド誘導体(13)は、例えば硫酸等を用いた酸性条件下での加水分解によって、本発明化合物(14)の一つである、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体としての2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸に導くことができる。なお、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸は、例えば、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4,4-ジアルキルチオビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸からのジアルキルチオ基の除去(REFRACTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著参照)によっても得ることができる。また、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸は、例えば光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の水酸基の酸化(OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, 1990, MILOS HULICKY著 参照)によっても得ることができる。この際、化合物(14)のカルボキシル基及びアミノ基

は必要に応じ保護 (Protecting Groups in Organic Synthesis (Theodora W. G. reene著、 John Wiley & Sons Inc.) 参照) することが好ましい。



式(15)のラセミ体は、例えばセルロースカルバメート誘導体、アミロースカルバメート誘導体などのキラル担体を用いたHPLC法にて直接光学分割することができる。また、ラセミ体の(15)は、一般的な塩基性条件下又は酸性条件下のエステル加水分解条件によりエステルを加水分解してカルボン酸(16)とした後、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアビエチルアミン等の光学活性なアミン類との塩にすることによっても光学分割することができる。更に、例えば(+)又は(-)-1-フェニルエチルアミン、(+)又は(-)-2-アミノ-1-ブタノール、(+)又は(-)-アラニノールなどの1級又は2級の光学活性アミン類と、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 等の一般的なアミド化試薬を用いてアミド体として光学分割することも可能である。



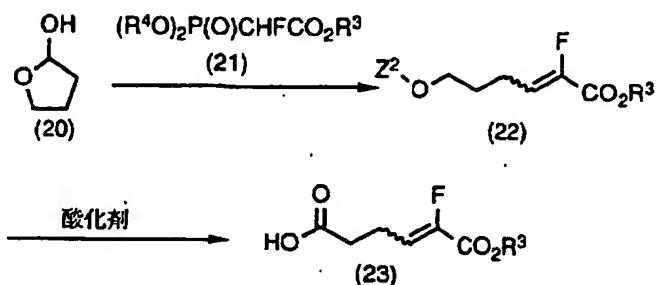
上記反応式に示されるように、本発明化合物である、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の4-置換-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸(14)は、R³-OH又はR⁴-OHで示されるアルコールを用いた一般的な方法にてエステル化するか、若しくは、アミノ基をZ³で示される保護基で保護して式(18)の化合物とした後にR³-X'又はR⁴-X'で示されるアルキルハライド、もしくはR³-OH又はR⁴-OHで示されるアルコールを用いた一般的な方法にてエステル化して式(19)で示される化合物に変換し、ついでアミノ基の保護基Z³を除去することによって、式(17)で示される、本発明化合物である、光学活性体、エナンチオマー又はラセミ体の4-置換-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸のエステル体に誘導される。

ここで、アミノ基の保護、エステル化及びアミノ基の脱保護は一般的方法 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照) で実施することができる。

式(17)の化合物がラセミ体である場合は、酸性キラル分割剤を用いた一般的な光学分割方法によって光学分割することができ、式(18)の化合物がラセミ体の場合は塩基性キラル分割剤を用いた一般的な光学分割方法によって光学分割することができる。

ここで、酸性キラル分割剤としては、例えば(+)又は(-)-ジ-p-トルオル

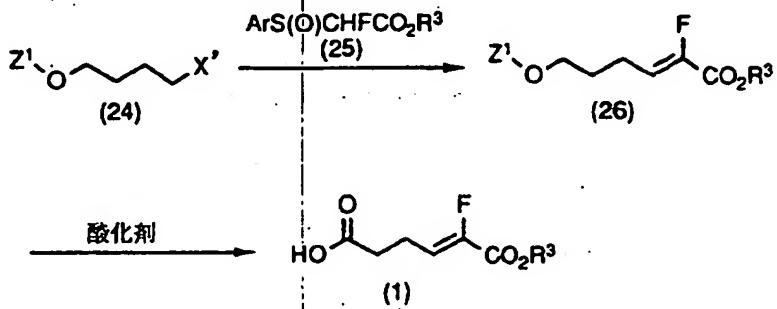
イル酒石酸、(+)又は(−)−ジベンジル酒石酸、(+)又は(−)−酒石酸、(+)又は(−)−マンデル酸、(+)又は(−)−しう酸、又は(+)又は(−)−しうのうスルホン酸等の光学活性な有機酸類を使用することが可能であり、塩基性分割剤としは、例えば(+)又は(−)−1−フェニルエチルアミン、(+)又は(−)−2−アミノ−1−ブタノール、(+)又は(−)−アラニノール、ブルシン、シンコニジン、シンコニン、キニン、キニジン、デヒドロアピエチルアミン等の光学活性なアミン類を使用することができる。



ところで、上記反応式に示されるように、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)、E体(2)又は式(23)で示されるZ体とE体の混合物は、 γ −ブチロラクトール(20)にホスホノ酢酸誘導体(21)を反応させて式(22)の化合物とし、更に、水酸基を直接又は水酸基を保護した後にカルボン酸に酸化することによって得ることができる。

ここで、水酸基の保護は、一般的な水酸基の保護方法 (PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照) で実施することができる。また、酸化の具体的な形態として、例えば、Jones酸化、ビリジニウムジクロメート (PDC) などのクロム系酸化剤や例えば過マンガン酸カリウムなどのマンガン系酸化剤を用いた直接的なカルボン酸への酸化、あるいは例えば Swern酸化などのジメチルスルホキシド酸化などにより、アルデヒドとした後、例えば亜塩素酸ナトリウムなどによりカルボン酸へと酸化する段階的な酸化 (OXIDATIONS IN ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC, 1990, MILOS HUDLICKY著 参照) を挙げることができる。

また、Z'が例えればt-ブチルジメチルシリル基やt-ブチルジフェニルシリル基等である場合の化合物(22)は、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等によりZ体とE体の2つの異性体を分離することができる。



また、上記反応式に示すように、フルオロアクリル酸誘導体のZ体(1)は、式(24)で示されるハライド体にスルホキシド誘導体(25)を反応させて式(26)の化合物とした後、水酸基の保護基Z'を脱保護した後又は水酸基を保護したまま、酸化することによっても得ることができる。

ここで、保護基Z'の脱保護は、一般的方法(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, THEODORA W. GREENE and PETER G. M. WUTS著 参照)で実施することができる。また、酸化の具体的な形態としては、例えばJones酸化、ビリジニウムジクロメート(PDC)などのクロム系酸化剤や例えば過マンガン酸カリウムなどのマンガン系酸化剤を用いた直接的なカルボン酸への酸化、あるいは例えばSwern酸化などのジメチルスルホキシド酸化等により、アルデヒドとした後、例えば亜塩素酸ナトリウム等によりカルボン酸へと酸化する段階的な酸化を挙げることができる。

本発明化合物は1つ又はそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わせて医薬的製剤とすることができます。前記担体、賦形剤及び希釈剤の例には、水、糖乳、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぶん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロー

ス、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルバラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などが含まれる。

本発明化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬、或いは、精神疾患又は神経疾患の治療乃至予防剤として調製することができる。本発明の化合物は、成人患者に対して0.01～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能である。なお、この投与量は治療対象となる疾病的具体的な種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。ただし、それによって本発明がこれらの例のみに限定されるものではない。

実施例 1

(1R S, 5R S, 6R S)エチル 6-フルオロー-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

(1) 窒素気流下、ジエチルホスホノフルオロ酢酸エチル18.9gのテトラヒドロフラン75ml溶液に、氷冷下、1.00Mナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液78.0mlを40分間かけて滴下し、更に45分間攪拌した。この反応溶液に、予め調製した γ -ブチロラクトールの溶液(窒素気流下、-78°Cにて、 γ -ブチロラクトン6.1gのテトラヒドロフラン75ml溶液に1.01M水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液70.3mlを1.5時間かけて滴下し、この温度のまま、更に1.5時間攪拌した。)を30分間かけて滴下し、滴下終了後、氷浴を外した。反応液を室温にて2時間、

更に30°Cにて3時間攪拌後、6規定塩酸120mlにてクエンチした。反応液を酢酸エチルにて2回抽出し、有機層を併せて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1~2:1）にて精製し、エチル2-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエートをZ体とE体の約1:3の混合物として7.9g得た。

得られた化合物のプロトンNMRのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.34(3H×1/4, t, J=7.1Hz), 1.36(3H×3/4, t, J=7.1Hz), 1.73(2H, quint., J=6.6Hz), 2.01(1H, br.s), 2.30-2.41(2H×1/4, m), 2.56-2.68(2H×3/4, m), 3.63-3.73(2H, m), 4.30(2H×1/4, q, J=7.1Hz), 4.32(2H×3/4, q, J=7.1Hz), 5.94(1H×3/4, dt, J=21.3, 8.7Hz), 6.16(1H×1/4, dt, J=33.2, 8.1Hz)

(2) エチル 2-フルオロ-6-ヒドロキシ-2-ヘキセノエートのZ体とE体の約1:3の混合物7.8gとt-ブチルジフェニルクロロシラン14.6gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに溶解し、氷冷下、イミダゾール4.5gを加えた。反応液を室温まで昇温後、酢酸エチルにて希釈した。有機層を水、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：M SG-D-40-60A（洞海化学社製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=50:1）にて幾何異性体を分離・精製し、エチル 2-フルオロ-6-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-2(Z)-ヘキセノエート2.4g、及び、エチル 2-フルオロ-6-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-2(E)-ヘキセノエート7.1gをそれぞれ得た。

エチル 2-フルオロ-6-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-2(Z)-ヘキセノエートのプロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.05(9H, s), 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.61-1.76(2H, m), 2.31-2.43(2H, m), 3.68(2H, t, J=6.2Hz), 4.27(2H, q, J=7.1Hz), 6.14(1H, dt, J=33.4, 7.8Hz), 7.33-7.48(6H, m), 7.62-7.70(4H, m)
MS (CI) (Pos)m/e ; 415(M⁺+1), 357(M⁺-57), 337(M⁺-77, 100%)

エチル 2-フルオロ-6-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-2(E)-ヘキセノエートのプロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.05(9H, s), 1.32(3H, t, J=7.1Hz), 1.61-1.77(2H, m), 2.56-2.69(2H, m), 3.69(2H, t, J=6.3Hz), 4.28(2H, q, J=7.1Hz), 5.92(1H, dt, J=21.8, 8.1Hz), 7.33-7.48(6H, m), 7.62-7.70(4H, m)
MS (CI) (Pos)m/e ; 415(M⁺+1), 357(M⁺-57), 337(M⁺-77, 100%)

(3) エチル 2-フルオロ-6-t-ブチルジフェニルシリルオキシ-2(Z)-ヘキセノエート 2.3 g をアセトン 12 ml に溶解し、氷冷下、8規定Jones試薬 9 ml を加えた。反応液を室温にて 2.5 時間攪拌後、氷冷下、反応液に 2-ブロバノールを加えて過剰の試薬をクエンチした。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を併せて水 2 回及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウグル C 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 3 : 1）にて精製し、エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(Z)-ヘンテノエート 970 mg を得た。

プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 2.46-2.60(4H, m), 4.29(2H, q, J=7.1Hz), 6.03-6.27(1H, m)
MS (CI) (Pos)m/e ; 191(M⁺+1, 100%)

同様にして、エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(E)-ヘンテノエートを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 2.54(2H, t, J=7.3Hz),
2.78-2.90(2H, m), 4.32(2H, q, J=7.1Hz), 5.98(1H, dt, J=20.5, 8.2Hz)
MS (C I) (Pos)m/e ; 191(M⁺+1), 173(M⁺-17, 100%)

(4) エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(Z)-ペンテノエート 920 mg とオギザリルクロライド 1.3 ml をヘキサン中 3 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、真空ポンプにて乾燥した。得られた残渣に、氷冷下、過剰量のジアゾメタンのエーテル溶液を滴下後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をベンゼン 10 ml に溶解し、ビス(N-t-ブチルサリチラルジイミダート)銅(II) 40 mg のベンゼン 120 ml 溶液に、加熱還流下、30 分かけて滴下した。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-アセトン = 9 : 1) にて精製し、(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 263 mg を得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H, m), 2.59(1H, d, J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.1Hz)
MS (IonSpray) (Pos)m/e ; 187(M⁺+1), 204(M⁺+18), 209(M⁺+23, 100%)

同様にして、(1RS, 5RS, 6SR)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.36(3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.80(6H, m), 4.32(2H, q, J=7.1Hz)
MS (IonSpray) (Pos)m/e ; 187(M⁺+1, 100%)

実施例 2

(1R S, 5R S, 6R S)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

(1) 60%水素化ナトリウム(油性)3.7gをN,N-ジメチルホルムアミド85mlに懸濁し、氷冷下、これにフェニルスルフィニルフルオロ酢酸エチル19.6gのN,N-ジメチルホルムアミド35ml溶液を30分間かけて滴下した。滴下終了後、氷冷のまま30分間攪拌し、ついで室温にて30分間攪拌した。氷冷下、1-ブロモ-4-テトラヒドロピラニルオキシブタン20.2gを一度に加えた後、室温にて4時間、95-110°Cにて1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、氷中に注ぎ、10%ヘキサン-酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1:5:1)ついで(シリカゲル:MSG D-40-60A(洞海化学社製)、展開溶媒:ヘキサン-アセトン=20:1)にて精製し、エチル 2-フルオロ-6-テトラヒドロピラニルオキシ-2(Z)-ヘキセノエート7.4gを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm); 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 1.46-1.90(8H, m), 2.30-2.41(2H, m), 3.33-3.57(2H, m), 3.72-3.90(2H, m), 4.28(2H, q, J=7.1Hz), 4.57-4.60(1H, m), 6.17(1H, dt, J=33.3, 7.8Hz)

MS(CI)(Pos)m/e; 261(M⁺+1), 85(M⁺-175, 100%)

(2) 実施例1の(3)と同様にして、エチル 2-フルオロ-5-カルボキシ-2(Z)-ベンテノエート4.7gを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm); 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 2.46-2.60(4H, m), 4.29(2H, q, J=7.1Hz), 6.03-6.27(1H, m)

MS(CI)(Pos)m/e; 191(M⁺+1, 100%)

(3) 実施例1の(4)と同様にして、(1R,S,5R,S,6R,S)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート2.8gを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) ; 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H,m), 2.59(1H,d,J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H,m), 4.30(2H,q,J=7.1Hz)
MS(IonSpray)(Pos)m/e ; 187(M⁺+1), 204(M⁺+18), 209(M⁺+23,100%)

実施例3

(1R⁺,5R⁺,6R⁺)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

実施例1の(4)と同様にして得た、(1R,S,5R,S,6R,S)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート919mgをCHIRALPAK AD(ダイセル化学工業、2.0×25cm、Eluent : n-ヘキサン/2-プロパノール=3:1、Flow Rate : 5.0ml/min、Temp. : 室温、Detect : UV 210nm)を用いたHPLCにより分割し、(+)-(1R⁺,5R⁺,6R⁺)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート423mg及び(-)-(1R⁺,5R⁺,6R⁺)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート405mgを得た。

(+)-(1R⁺,5R⁺,6R⁺)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) ; 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H,m), 2.59(1H,d,J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H,m), 4.30(2H,q,J=7.1Hz)
MS(IonSpray)(Pos)m/e ; 187(M⁺+1), 204(M⁺+18), 209(M⁺+23,100%)

t_r = 5.65 min(CHIRALPAK AD 0.46×25cm, Eluent:n-Hexane/2-Propanol=3:1,

Flow rate:1.0mL/min., Temp.;rt., Detect:UV210nm)

$[\alpha]_D^{25} = +27.98$ (c=0.13, CHCl₃)

(-)-(1R*, 5R*, 6R*)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm); 1.33(3H, t, J=7.1Hz), 2.05-2.55(4H, m), 2.59(1H, d, J=6.6Hz), 2.70-2.77(1H, m), 4.30(2H, q, J=7.1Hz)

MS (IonSpray)(Pos)m/e; 187(M⁺+1), 204(M⁺+18), 209(M⁺+23, 100%)

*t*_R = 9.13 min CHIRALPAK AD 0.46×25cm, Eluent:n-Hexane/2-Propanol=3:1,

Flow rate:1.0mL/min., Temp.;rt., Detect:UV210nm)

$[\alpha]_D^{25} = -30.33$ (c=0.16, CHCl₃)

実施例4

(1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸の合成

(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 256mg をエタノール 2.5ml に溶解し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 1.4ml を滴下し、この温度のまま 10 分間攪拌した。反応液を 1 規定塩酸にて酸性 (pH=1) とした後、酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄した。水層を酢酸エチルにて 2 回抽出し、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣を水-エタノール (1:1) の混合溶液 2ml に溶解し、炭酸アンモニウム 796mg とシアン化カリウム 277mg を加え 55°Cで 8.5 時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃塩酸を加えて反応液を中和した。イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、展開溶媒:水) で精製し、(1RS, 2SR, 5RS, 6RS)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサ

ン-6-カルボン酸 320mgを得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.49-1.70(1H,m), 1.93-2.40(5H,m), 8.08(1H,s), 10.71(1H,s)

MS(CI)(Pos)m/e ; 229(M⁺+1,100%)

同様にして下記の化合物を得た。それぞれ、物性データを併せて示す。

(1R S, 2S R, 5R S, 6S R)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.80-2.38(6H,m), 7.34(1H,s), 10.74(1H,s)

MS(CI)(Pos)m/e ; 229(M⁺+1,100%)

(+)-(1R⁺, 2S⁺, 5R⁺, 6R⁺)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.49-1.70(1H,m), 1.93-2.40(5H,m), 8.08(1H,s), 10.71(1H,s)

MS(CI)(Pos)m/e ; 229(M⁺+1,100%)

$[\alpha]_D^{25} = +77.87$ (c=0.43, 1N NaOH)

(-)-(1R⁺, 2S⁺, 5R⁺, 6R⁺)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) ; 1.49-1.70(1H,m), 1.93-2.40(5H,m), 8.08(1H,s), 10.71(1H,s)

MS(CI)(Pos)m/e ; 229(M⁺+1,100%)

$[\alpha]_D^{25} = -77.30$ (c=0.41, 1N NaOH)

実施例5

(1R S, 2S R, 5R S, 6R S)-2-アミノ-6-フルオロオロビシクロ[3.1.

0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1R S, 2S R, 5R S, 6R S)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸200mgを60%硫酸3.0m l中、140°Cにて6日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、展開溶媒:水-50%THF/水-10%ビリジン/水) で精製し、(1R S, 2S R, 5R S, 6R S)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を61mg得た。プロトンNMRとマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm) ; 2.15-2.28(1H, m), 2.57(1H, dd, J=13.5, 8.6Hz), 2.67-2.94(4H, m)

MS (IonSpray)(Nega)m/e ; 202(M⁺-1, 100%)

同様にして下記の化合物を得た。それぞれ、物性データを併せて示す。

(1R S, 2S R, 5R S, 6S R)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸。

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm) ; 2.36-2.54(2H, m), 2.58-2.87(4H, m)

MS (IonSpray)(Nega)m/e ; 202(M⁺-1, 100%)

(-)-(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm) ; 2.15-2.28(1H, m), 2.57(1H, dd, J=13.5, 8.6Hz), 2.67-2.94(4H, m)

MS (IonSpray)(Nega)m/e ; 202(M⁺-1, 100%)

[\alpha]_D²⁶ = -58.81 (c=0.14, H₂O)

(+)-(1R*, 2S*, 5R*, 6R*)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm) ; 2.15-2.28 (1H, m), 2.57 (1H, dd, J=13.5, 8.6Hz), 2.67-2.94 (4H, m)
 MS (IonSpray) (Nega) m/e ; 202 (M⁺-1, 100%)
 $[\alpha]_D^{26} = +57.49$ (c=0.16, H₂O)

実施例 6

(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボキシレートの合成

空素雰囲気下、n-ブチルリチウム 7.8 ml (1.61 M ヘキサン溶液) と 1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン 20.3 g から調整したリチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン 230 ml 中に、-78°C でテトラヒドロフラン 230 ml に溶解した (1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 19.5 g を滴下した。この温度で 1 時間攪拌した後、クロロトリメチルシラン 19.8 ml を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣に無水ヘキサンを加え、無機塩を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアセトニトリル 240 ml に溶解し、酢酸バラジウム 25.9 g を加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液をジエチルエーテル 240 ml で希釈し、セライトを用いバラジウムを濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 9:1 ~ 5:1) にて精製し、(1RS, 5RS, 6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボキシレート 17.1 g を得た。プロトンNMR とマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.34 (3H, t, J=7.3Hz), 2.78 (1H, dt, J=0.6, 5.8Hz), 3.22 (1H, dd, J=2.9, 5.8Hz), 4.31 (2H, q, J=7.3Hz), 6.07 (1H, dd, J=0.6, 5.6Hz), 7.42 (1H, ddd, J=0.6, 2.9, 5.6Hz)
 MS (CI) (Pوس) m/e ; 185 (M⁺+1, 100%)

実施例 7

(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシー-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

(1RS,5RS,6RS)エチル 6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキス-3-エン-6-カルボキシレート 16.9 g をトルエン 100 ml に溶解し、70% t-ブチルヒドロペルオキシド水溶液 30.6 ml と 10% ベンジルトリメチルアンモニウムヒドロキシド/メタノール溶液 11.5 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を水中に注ぎ、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を併せて飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=8:1~6:1）にて精製し、(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシー-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 13.4 g を得た。プロトン NMR とマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) ; 1.34(3H, t, J=7.3Hz), 2.50(1H, ddt, J=0.8, 2.4, 6.0Hz), 3.19(1H, dt, J=0.8, 6.0Hz), 3.53(1H, dt, J=0.8, 2.4Hz), 4.02(1H, t, J=0.8, 2.4Hz), 4.32(2H, q, J=7.3Hz)

MS (E I) (Pos)m/e ; 99(M⁺-101, 100%), 200(M⁺)

実施例 8

(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

窒素雰囲気下、N-アセチル-L-システィン 23.2 g、四ほう酸ナトリウム十水和物 54.3 g 及びジフェニルジセレンイド 0.7 g を脱気した水-エタノール (1:1) 混合溶液 450 ml に懸濁し、テトラヒドロフラン 225 ml に溶解した(1RS,3RS,4RS,5SR,6RS)エチル 3,4-エポキシー-6-フル

オロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート9.5gを加え、室温で一昼夜、38°Cで12時間、85°Cで5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、水に注ぎ、ジエチルエーテルで3回抽出し、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=3:1~1:1）にて精製し、(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート3.9gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.34(3H, t, J=7.1Hz), 2.05(1H, d, J=5.1Hz), 2.30(1H, dd, J=3.5, 19.2Hz), 2.63(1H, dt, J=5.9, 19.2Hz), 2.72(1H, d, J=5.9Hz), 2.85(1H, dd, J=2.1, 5.9Hz), 4.31(2H, q, J=7.1Hz), 4.76(1H, t, J=5.1Hz)
MS (E I) (Pos)m/e : 129(M⁺-73, 100%), 202(M⁺)

実施例9

(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート2.8gとt-ブチルジメチルクロロシラン2.5gをN,N-ジメチルホルムアミド14mlに溶解し、氷冷下、イミダゾール1.0gを加え、室温で一昼夜攪拌した。反応液を水に注ぎ、n-ヘキサン-酢酸エチル(1:9)で抽出し、有機層を水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=15:1）にて精製し、(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシ

レート3.8gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) ; 0.11(3H,s), 0.13(3H,s), 0.90(9H,s), 1.33(3H,t,J=7.1Hz), 2.21(1H,dd,J=4.0,19.1Hz), 2.57(1H,dt,J=5.6,19.1Hz), 2.60-2.72(4H,m), 4.31(2H,q,J=7.1Hz), 4.66(1H,d,J=5.6Hz)
MS(CI)(Pos)m/e ; 259(M⁺-57,100%), 317(M⁺+1)

実施例10

(1RS,4RS,5RS,6SR)エチル 2,2-エチレンジチオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

(1RS,4SR,5SR,6RS)エチル 6-フルオロ-4-t-ブチルジメチルシリルオキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート3.7gと1,2-エタンジチオール1.2mLをクロロホルム37mLに溶解し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を滴下し、室温で一昼夜攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=2:1)にて精製し、(1RS,4RS,5RS,6SR)エチル 2,2-エチレンジチオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート3.2gを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(CDCl₃) δ (ppm) ; 1.32(3H,t,J=7.1Hz), 2.07(1H,d,J=7.1Hz), 2.38-2.69(4H,m), 3.33-3.45(4H,m), 4.27(2H,q,J=7.1Hz), 4.50(1H,dd,J=5.7,7.1Hz)

MS(EI)(Pos)m/e ; 131(M⁺-147,100%), 278(M⁺)

実施例11

(1RS,5RS,6SR)エチル 4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

(1R S, 4R S, 5R S, 6S R)エチル 2,2-エチレンジチオ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 3.1 g とジシクロヘキシルカルボジイミド 9.0 g をジメチルスルホキシド 116 ml に溶解し、ピリジン 1.2 ml 及びトリフルオロ酢酸 0.6 ml を順次滴下し、室温で一夜攪拌した。生じた尿素を濾別し、酢酸エチルで洗浄後、濾液を酢酸エチルで希釈し、水で三回及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1）にて精製し、(1R S, 5R S, 6S R)エチル 4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 2.6 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) : 1.35(3H, t, J=7.1Hz), 2.79(1H, d, J=6.3Hz), 2.86-3.08(2H, m), 3.18(1H, dd, J=1.9, 6.3Hz), 3.38-3.53(4H, m), 4.31(2H, q, J=7.1Hz)

MS (E I) (Pos)m/e : 131(M⁺-145, 100%), 276(M⁺)

実施例 12

(1R⁺, 2S⁺, 5R⁺, 6S⁺)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシアミドの合成

(1) (1R S, 5R S, 6S R)エチル 4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 1.3 g をエタノール 5.0 ml に溶解し、氷冷下、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5.0 ml を滴下し、この温度のまま 15 分間攪拌した。反応液を室温に昇温後、炭酸アンモニウム 1.1 g とシアン化カリウム 350 mg を加え 37°C で 3 日間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃塩酸を加えて反応液の pH を 1 に調整した後、エタノール 5 ml を加え、この温度で 1 時間攪拌した。生じた結晶を濾別し、エタノール-

水(2:1)混合溶液で洗浄後、80°Cで乾燥し(1RS,2SR,5RS,6S
R)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロビ
シクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸1.1gを得た。プロトンNMRとマ
ススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm)；2.37-2.50(2H,m), 2.68(1H,dd,J=1.9,6.9Hz), 2.76(1H,dd,J=4.2,15.4Hz), 3.28-3.50(4H,m), 8.10(1H,s), 10.78(1H,s)

MS(ES)(Nega)m/e；317(M⁺-1,100%)

(2)(1RS,2SR,5RS,6SR)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,
4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン
酸5.7gと(R)-(+)-1-フェニルエチルアミン2.6gをジメチルホルムアミ
ド240mlに溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1水和物3.4gと1
-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロビル)カルボジイミド塩酸塩4.1gを
氷冷下加え、室温で一夜攪拌した。1規定塩酸に反応溶液を加え、酢酸エチルで
4回抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧下濃縮した。
残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル：MSG D-40-60A(洞海化学
社製)、展開溶媒：クロロホルム-メタノール=50:1)に付し、(1R*,2S
,5R,6S*)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジチオ-
6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-
6-カルボキシアミドの低極性ジアステレオマー(Rf値0.74(TLC:シリ
カゲル60F₂₅₄(メルク製)、展開溶媒：クロロホルム-メタノール=9:
1))3.5gと(1R*,2S*,5R*,6S*)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-
4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシ
クロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシアミドの極性ジアステレオマー(Rf
値0.69(TLC:シリカゲル60F₂₅₄(メルク製)、展開溶媒：クロロホ
ルム-メタノール=9:1))3.5gを得た。それぞれの化合物の融点及び比旋
光度を示す。

低極性ジアステレオマー

m.p. 288-289°C

$[\alpha]_D^{25} = +62.55$ (c=0.21, MeOH)

極性ジアステレオマー

m.p. 315-316°C

$[\alpha]_D^{25} = +52.58$ (c=0.24, MeOH)

実施例 13

(1 R S, 2 S R, 5 S R, 6 S R)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1 R S, 2 S R, 5 R S, 6 S R)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 500 mg を 60% 硫酸 (W/V%) 12 ml 中、145°C にて 4 日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、イオン交換クロマトグラフィー (AG 50 W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、H⁺型、展開溶媒：水-50% THF/水-水-10% ピリジン/水) で精製後、得られた結晶をテトラヒドロフラン-水混合溶液で洗浄し、(1 R S, 2 S R, 5 S R, 6 S R)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を 41 mg 得た。プロトン NMR とマススペクトルのデータを示す。

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm) ; 3.16 (1H, dd, J=4.6, 19.5Hz), 3.45 (1H, dd, J=4.6, 19.5Hz), 3.46 (1H, d, J=6.6Hz), 3.67 (1H, d, J=6.6Hz)

MS (ES) (Neg) m/e ; 216 (M⁺-1)

同様にして、(1 R⁺, 2 S⁺, 5 R⁺, 6 S⁺)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロ-N-((R)-1-フェニルエチル)ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシアミドの低極性ジアステレオマー及び極

性ジアステレオマーより下記化合物を得た。それぞれの化合物の物性データを示す。

(-)-(1R*, 2S*, 5S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

m.p. 175°C (分解)

¹H-NMR(TFA-d)δ(ppm) ; 3.16(1H, dd, J=4.6, 19.5Hz), 3.45(1H, dd, J=4.6, 19.5Hz), 3.46(1H, d, J=6.6Hz), 3.67(1H, d, J=6.6Hz)

MS(ES)(Nega)m/e ; 216(M⁺-1)

[α]_D²⁵=-97.01 (c=0.16, H₂O)

(+)-(1R*, 2S*, 5S*, 6S*)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

m.p. 175°C (分解)

¹H-NMR(TFA-d)δ(ppm) ; 3.16(1H, dd, J=4.6, 19.5Hz), 3.45(1H, dd, J=4.6, 19.5Hz), 3.46(1H, d, J=6.6Hz), 3.67(1H, d, J=6.6Hz)

MS(ES)(Nega)m/e ; 216(M⁺-1)

[α]_D²⁵=+99.84 (c=0.13, H₂O)

実施例14

(1RS, 2SR, 5RS, 6SR)-2-アミノ-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1RS, 2SR, 5RS, 6SR)-2-スピロ-5'-ヒダントイント-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 1.20 mg を 2 規定水酸化ナトリウム 1.4 ml 中、1.5 日間加熱還流した。反応溶液を放冷した後、イオン交換クロマトグラフィー (AG50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、H⁺型、展開溶媒：水-50% THF/水-10% ピリジン/水) で精製し、(1RS, 2SR, 5RS, 6SR)-2-アミノ-4,4-エチレンジチオ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-

ジカルボン酸を 75 mg 得た。物性データを示す。

m. p. 230°C (分解)

¹H-NMR (TFA-d) δ (ppm) ; 3.07 (1H, dd, J=5.5, 16.1Hz), 3.16 (1H, d, J=5.5Hz), 3.25 (1H, dd, J=2.7, 7.1Hz), 3.38-3.51 (5H, m)

MS (ES) (Nega) m/e ; 292 (M⁺-1, 100%)

実施例 15

(1R S, 2S R, 4S R, 5S R, 6S R)エチル 2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレートの合成

(1R S, 4S R, 5S R, 6R S)エチル 6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート 1.3 g をエタノール 3.7 ml に溶解し、氷冷下、1規定水酸化ナトリウム水溶液 3.7 ml を滴下し、この温度のまま 15 分間攪拌した。反応液を室温に昇温後、炭酸アンモニウム 860 mg とシアン化カリウム 260 mg を加え 37°C で 3 日間攪拌した。反応混合物を氷冷し、濃塩酸を加えて反応液の pH を 1 に調整した。この溶液を、イオン交換クロマトグラフィー (AG 50W-X8 陽イオン交換樹脂 (Bio-Rad)、H⁺型、展開溶媒：水) に付し粗の (1R S, 2S R, 4S R, 5S R, 6S R)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 450 mg を得た。この (1R S, 2S R, 4S R, 5S R, 6S R)-2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸 450 mg、エタノール 90 mg 及び 4-ジメチルアミノビリジン 20 mg をジメチルホルムアミド 3.9 ml に溶解し、氷冷下、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 380 mg を加え、一昼夜攪拌した。反応液を 1 規定塩酸に注ぎ、クロロホルムで 6 回抽出し、有機層を併せて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : MSG D 75-60A (洞海化学社製)、展開溶媒 : ヘキサン-酢酸エ

チル=5.0:1)にて精製し、(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)エチル2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート198mgを得た。プロトンNMRとマススペクトルデータを示す。

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ(ppm) ; 1.21(3H,t,J=7.2), 1.90-2.08(2H,m), 2.26(1H,dd,J=1.8,7.2Hz), 2.45(1H,dd,J=1.8,7.2Hz), 4.17(2H,q,J=7.2Hz), 4.33(1H,dd,J=5.6,8.8Hz), 4.75(1H,d,J=8.8Hz), 8.13(1H,s), 11.00(1H,s)

MS(ES)(Nega)m/e ; 271(M⁺-1,100%)

実施例16

(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)エチル2-スピロ-5'-ヒダントイン-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボキシレート140mgを60%硫酸(W/V%)4ml中、145°Cにて2.5日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した後、イオン交換クロマトグラフィー(AG50W-X8陽イオン交換樹脂(Bio-Rad)、H⁺型、展開溶媒：水-50%THF/水-水-10%ビリジン/水)で精製後、得られた結晶をアセトン-テトラヒドロフラン混合溶液で洗浄し、(1RS,2SR,4SR,5SR,6SR)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸を17mg得た。物性データを示す。

m.p. 220°C(分解)

¹H-NMR(pyridine-d₆/D₂O=1/1)δ(ppm) ; 2.56-2.75(3H,m), 2.92(1H,d,d,J=1.2,6.9), 4.56(1H,d,J=5.4Hz)

MS(ES)(Nega)m/e ; 218(M⁺-1,100%)

試験例【被検薬のcAMP蓄積に及ぼす効果】

代謝型グルタメート受容体 mGluR2 安定発現 CHO 細胞を、10%透析馬胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% Proline、50 units/ml Penicillin、50 μ g/ml Streptomycin、2 mM L-glutamine (用時添加)] を用いて 1.26×10^4 cells/well / 0.32cm^2 / 150 μ l の割合で 96 穴プレートに播種し、37°C、5% CO₂ 下で 2 日間培養を行った。その後、L-Glutamine free 培地に交換し、4 時間後に上清を吸引除去し、150 μ l PBS(+) - IBMX (10 mM PBS(-), 1 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 1 mM IBMX) を添加して、20 分間、37°C、5% CO₂ 存在下でインキュベーションを行った。再び上清を吸引除去し、60 μ l 10 - 5 M Forskolin、10 - 10 ~ 10 - 4 M の被検体を含有した PBS(+) - IBMX を添加して 15 分間、37°C で 5% CO₂ 存在下インキュベーションを行い、Forskolin 刺激 cAMP 蓄積量に対するアゴニストの抑制効果の検討を行った (コントロールは、Forskolin と化合物無添加の条件とした。 (Tanabe et al, Neuron, 8, 169 - 179(1992)))。100 μ l の氷冷エタノールを添加して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバポレーターで常温乾固し、-20°C で保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社) を用いて cAMP 量を定量した。各 cAMP 量からコントロールの値を差し引いた。10 - 5 M Forskolin で刺激を行ったときの cAMP 蓄積を 50% 抑制する被検薬の濃度を ED₅₀ 値を求めた。結果を表 1 に示す。

表 1

ED ₅₀ (nM)	
Comp. 1	34.24
Comp. 2	16.63
Comp. 3	1.26
Comp. 4	0.66
Comp. 5	19.61
LY354740	18.74
Glutamate	8770
DCGV	98.28
(1S,3R)-ACPD	1500
L-CCG-I	121.04

Comp. 1 : (1R_S,2S_R,5R_S,6R_S)-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

Comp. 2 : (-)-(1R^{*},2S^{*},5R^{*},6R^{*})-2-アミノ-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

Comp. 3 : (1R_S,2S_R,5S_R,6S_R)-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

Comp. 4 : (+)-(1R^{*},2S^{*},5S^{*},6S^{*})-2-アミノ-6-フルオロ-4-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

Comp. 5 : (1R_S,2S_R,4S_R,5S_R,6S_R)-2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

LY354740 : (+)-(1S,2S,5R,6S)-2-アミノビシクロ[3.1.

0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

D C G IV : (2S,1'R,2'R,3'R)-2-(2',3'-ジカルボキシシクロプロピル)グリシン

(1S,3R)ACPD : (1S,3R)-1-アミノシクロヘンタン-1,3-ジカルボン酸

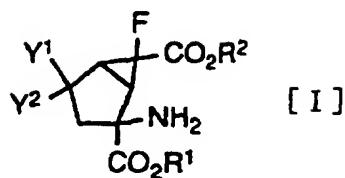
L-CCG-I : (2S,1'S,2'S)-2-(カルボキシシクロプロピル)グリシン

産業上の利用可能性

本発明の6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体は医薬として有用であり、特にメタボトロビックグルタミン酸受容体の作動薬として有用である。したがって、本発明は、例えば精神分裂病、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、例えば薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に使用することができる。

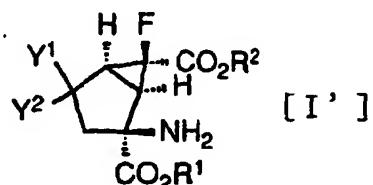
請求の範囲

1. 式 [I]



[式 [I] 中、R¹及びR²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキル基を示し、Y¹及びY²は同一若しくは異なって水素原子、C₁₋₁₀アルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルチオ基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルキルチオ基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、一方が水素原子を示し他方が水酸基、C₁₋₅アルコキシ基、C₃₋₈シクロアルコキシ基又はC₃₋₈シクロアルキルC₁₋₅アルコキシ基を示すか、又はY¹及びY²は一緒になって酸素原子、-X(CH₂)_nX-基（Xは酸素原子又は硫黄原子：nは2又は3）を示す]で表される6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

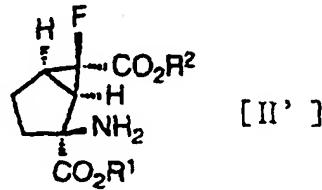
2. 式 [I']



[式 [I'] 中、R¹及びR²、並びに、Y¹及びY²は前記式 [I] の場合と同様である]で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

3. (+) 又は (-) - (1R*, 2S*, 6S*) - 2-アミノ-6-フルオロ-4-置換ビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項2記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

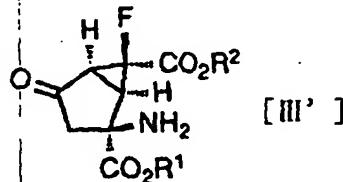
4. 式 [II']



[式 [II'] 中、R¹及びR²は前記式 [I] の場合と同様である] で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

5. (-) - (1R*, 2S*, 5R*, 6R*) - 2-アミノ-6-フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項4記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

6. 式 [III']

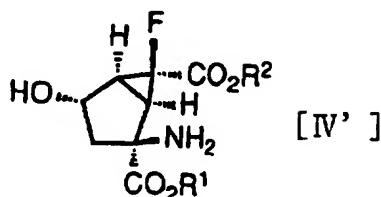


[式 [III'] 中、R¹及びR²は前記式 [I] の場合と同様である] で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

7. (+) - (1R*, 2S*, 5S*, 6S*) - 2-アミノ-6-フルオロ-4

—オキソビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項6記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

8. 式 [IV']



[式 [IV'] 中、R'及びR²は前記式 [I] の場合と同様である] で表される相対立体配置を有する請求項1記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

9. (+) 又は (-) - (1R*, 2S*, 4S*, 5S*, 6S*) - 2-アミノ-6-フルオロ-4-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である請求項8記載の誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10. 1つ又はそれ以上の医薬的に許容される担体、賦形剤又は希釈剤と組み合わされた請求項1～9のいずれかに記載の化合物を含有してなる医薬的製剤。

11. 請求項1～9のいずれかに記載の化合物を有効成分とする医薬。

12. グループ2メタボトロビックグルタミン酸受容体作用薬である請求項11記載の医薬。

13. 精神疾患又は神経疾患の治療乃至予防剤である請求項11又は12記載の医薬。

14. 医薬としての請求項1～9のいずれかに記載の化合物の使用。

15. グループ2メタボトロピックグルタミン酸受容体作用薬の製造のための請求項1～9のいずれかに記載の化合物の使用。

16. 精神疾患又は神経疾患の治療乃至予防剤の製造のための請求項1～19のいずれかに記載の化合物の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03984

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07C229/50, C07D339/06, A61K31/195, A61K31/38

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07C229/50, C07D339/06, A61K31/195, A61K31/38

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category [*]	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EA	JP, 11-279129, A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 October, 1999 (12. 10. 99) & WO, 99/38839, A1	1-16
PA	EP, 928792, A2 (Pfizer Products Inc.), 14 July, 1999 (14. 07. 99) & JP, 11-255722, A	1-16
A	WO, 97/17950, A (ELI LILLY AND COMPANY), 22 May, 1997 (22. 05. 97) & EP, 774455, A1 & US, 5916920, A	1-16
A	WO, 97/17952, A (ELI LILLY AND COMPANY), 22 May, 1997 (22. 05. 97) & EP, 774454, A1 & US, 5912248, A	1-16

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
• "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
• "E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
• "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
• "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
• "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 15 October, 1999 (15. 10. 99)	Date of mailing of the international search report 26 October, 1999 (26. 10. 99)
--	---

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP99/03984

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C229/50, C07D339/06, A61K31/195, A61K31/38

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. C07C229/50, C07D339/06, A61K31/195, A61K31/38

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
E A	JP, 11-279129, A (大正製薬株式会社) 12.10月.1999(12.10.99) &WO, 99/38839, A1	1~1 6
P A	EP, 928792, A2 (Pfizer Products Inc.) 14.7月.1999(14.07.99) &JP, 11-255722, A	1~1 6
A	WO, 97/17950, A (ELI LILLY AND COMPANY) 22.5月.1997(22.05.97) &EP, 774455, A1 &US, 5916920, A	1~1 6
A	WO, 97/17952, A (ELI LILLY AND COMPANY) 22.5月.1997(22.05.97) &EP, 774454, A1 &US, 5912248, A	1~1 6

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上との文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15. 10. 99

国際調査報告の発送日

26.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4H

9049

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

This Page Blank (uspto)